

## 多環性アルカロイドIsoschizogamineの合成研究

著者	田 晃宏
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15767号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/58762">http://hdl.handle.net/10097/58762</a>

多環性アルカロイド **Isoschizogamine** の  
合成研究  
(要約)

東北大学大学院薬学研究科

創薬化学専攻

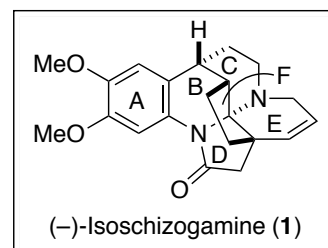
高田 晃宏

# 多環性アルカロイド Isoschizogamine の合成研究

医薬製造化学分野 高田 晃宏

## 【背景】

Isoschizogamine (**1**) は、1963 年 Renner らによって東アフリカの熱帯に生息する低木 *schizogygia coffaeoides* から単離された、六環性アルカロイドである。その高度に縮環した構造のため、合成標的化合物として広く興味を集め、多くの合成研究が行われてきたが、全合成報告は Heathcock らによるラセミ合成と福山らによる不斉合成の 2 例のみで

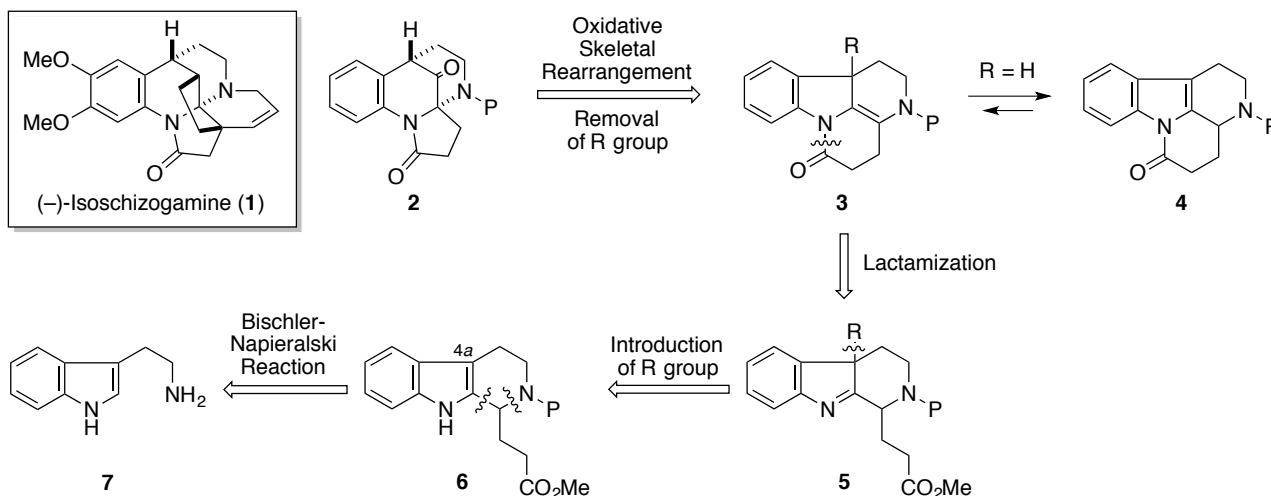


ある。申請者は、**1** の特異な構造に興味を抱き、**1** に特徴的なアミナール構造の新規合成方法論の開発を基盤とした全合成の達成を目的として研究に着手した。

## 【酸化的骨格転位反応を用いたアミナール構築法の開発】

### 1. 逆合成解析

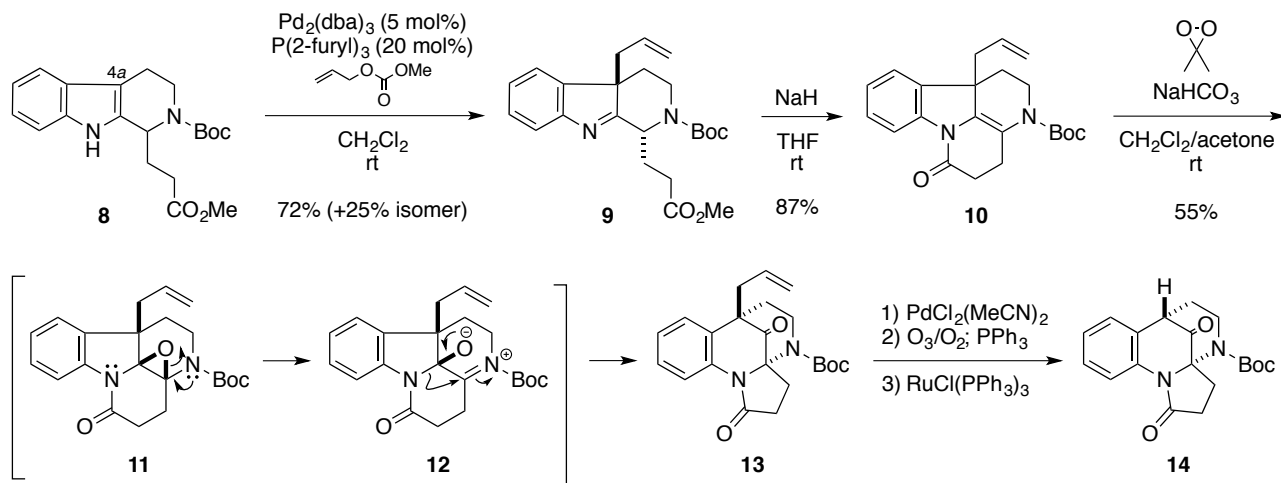
本化合物を合成する上で課題となるのが、ジアザスピロ骨格の立体選択的構築と第 4 級炭素を含む 4 連続不斉炭素中心の構築である。この課題を解決し効率的な全合成を行うため、以前当グループが報告した酸化的骨格転位反応<sup>1</sup>を鍵工程として用いることとした。はじめに、本転位反応が **1** の合成に適用可能であるか調べるために、**1** の部分構造を有する **2** をモデル化合物に設定し、逆合成解析を行った。モデル化合物 **2** は、酸化的骨格転位と、置換基 R の除去により合成することとした。なお基質 1,2-ジアミノエテン **3** には、より熱力学的に安定なインドール **4** への異性化を抑制するため、置換基 R の導入が必要である。したがって、1,2-ジアミノエテン **3** はテトラヒドロ-β-カルボリン **6** の 4a 位に対する置換基 R の導入と、続くラクタム化により誘導できると考え、**6** は市販のトリプタミン (**7**) から合成することとした。



Scheme 1

## 2. 酸化的骨格転位反応によるモデル化合物の合成

トリプタミンより誘導したβ-カルボリン **8** の 4a 位に導入する置換基について検討した結果、アリル基が有効であることを見出した。すなわち、β-カルボリン **8** に対し Rawal らの報告を参考に辻-Trost 反応を行ったところ、良好な収率でアリルインドレニン **9** が得られた。続いて塩基を用いたラクタム化により、1,2-ジアミノエテン **10** へと変換後、鍵である酸化的骨格転位反応を検討した。詳細な検討の結果、酸化剤にジメチルジオキシランを用いると、望みの転位生成物が良好な収率で得られることがわかった。本反応は、以下の機構の機構により進行していると考えられる。まず、電子豊富なジアミノエテン部位の convex 面からのエポキシ化と、続くカーバメート窒素の孤立電子対の電子供与によるエポキシド **11** の開環と、その後の semi-Pinacol 転位が進行していると考えられている<sup>1</sup>。望みのビスクロ[3.3.1]骨格 **13** の構築に成功したので、続く 3 工程でアリル基を除去した。まず末端オレフィンに内部オレフィンへと異性化後、オゾン分解による二重結合の酸化的開裂を行いアルデヒドへと導いた。最後に Wilkinson 触媒を用いた脱カルボニル化反応の条件に付すことでモデル化合物 **14** の合成に成功した<sup>2</sup>。



Scheme 2

## 3. カスケード環化反応と C-H 官能基化反応を用いた Isoschizogamine の全合成

申請者は、独自に開発したカスケード環化反応を用いることで鍵中間体として設定した 4 環性骨格の構築に成功した。本カスケード反応は、鎖状化合物から **1** の A, B, C, D 環を有する 4 環性骨格を一挙に構築可能であり、多環性アルカロイドの迅速合成法への展開が期待される。その後、合成終盤での C-H 官能基化反応によるアミナル構築を経て **1** の全合成を達成した。合成終盤での C-H 官能基化反応を全合成に応用した例は少ないため、本合成は C-H 官能基化反応の分野の発展に貢献するものであり、全合成における合成戦略の新たな方向性を示している。

### 【文献】

- 1) (a) Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2007**, 3137. (b) Ueda, H.; Satoh, H.; Matsumoto, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7600.
- 2) Ueda, H.; Takada, A.; Tokuyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 7115.